

Desenvolvimento de *scaffolds* anisotrópicos de PCL e gelatina para a regeneração de cartilagem

Ângela Semitela, André F. Girão, Carla Fernandes, Paula A.A.P. Marques and António Completo

TEMA, Department of Mechanical Engineering, University of Aveiro, Aveiro, Portugal.

Resumo— Um dos maiores desafios da engenharia de tecidos de cartilagem é a dificuldade de imitar o ambiente bioquímico e biomecânico da cartilagem nativa. Até à data, várias estratégias de engenharia de tecidos de cartilagem conseguiram desenvolver cartilagem artificial com propriedades bioquímicas semelhantes às do tecido nativo [1]. No entanto as propriedades mecânicas da cartilagem *in-vitro* permanecem inferiores às da nativa. Uma das principais limitações da cartilagem artificial é que esta não exibe as variações zonais da cartilagem nativa [2-3]. A organização das fibras de colagénio em forma de arcada ao longo da profundidade da cartilagem nativa é importante e deve ser replicada na cartilagem artificial para tornar se mecanicamente funcional [2-3]. As condições de cultura que têm impacto sobre a síntese de colagénio e sua organização fibrilar incluem os *scaffolds* e a estimulação mecânica. Alguns investigadores sugerem o uso de *scaffolds* fibrosos anisotrópicos, a fim de proporcionar um arquétipo para organizar a nova matriz extracelular depositada. A utilização da técnica de eletrofiação para o desenvolvimento de *scaffolds* fibrosos para a engenharia de tecidos da cartilagem já foi reportada, visto que as matrizes de nanofibras poliméricas alinhadas produzidas mimetizam a topografia da matriz extracelular da cartilagem nativa e funcionam como suporte para organizar a deposição de nova matriz extracelular produzida por células nelas semeadas [4]. Alguns investigadores sugerem que a aplicação de estímulos mecânicos variáveis em profundidade que estimulem de forma diferenciada a síntese de matriz extracelular e logo uma diferente orientação fibrilar em profundidade [5]. A policaprolactona (PCL) é um poliéster sintético, biocompatível e biodegradável que apresenta elevada resistência mecânica e é facilmente processável. As matrizes de nanofibras de PCL mimetizam topograficamente a matriz extracelular no tecido cartilágneo. No entanto, a hidrofobicidade inerente deste material pode prevenir a adesão, migração, proliferação e diferenciação celular. A combinação de PCL com polímeros naturais tem sido utilizada para obter propriedades mecânicas e biológicas complementares, uma vez que os polímeros naturais possuem uma superfície hidrofílica e recetores reconhecíveis pelas células. A gelatina é um polímero natural derivado do colagénio, que constitui maioritariamente a matriz extracelular da cartilagem [6]. Assim sendo, neste trabalho foi explorada a combinação de estimulação mecânica com a utilização de *scaffolds* fibrosos anisotrópicos de PCL e gelatina produzidos por eletrofiação, envolvidos numa estrutura porosa de óxido de grafeno (GO) e colagénio, para estimular a proliferação celular e produção de matriz extracelular cartilágnea. Várias arquiteturas foram desenvolvidas. As propriedades topográficas, mecânicas e a capacidade de absorção de água dos *scaffolds* foram analisadas e, posteriormente a biocompatibilidade dos mesmos foi investigada utilizando células progenitoras da cartilagem articular. A

estimulação mecânica das células semeadas nos *scaffolds* por compressão cíclica foi efetuada com recurso um biorreator desenvolvido e patenteado pela equipa [7]. Os resultados obtidos demonstraram que estas estruturas permitem não só a adesão, mas também a proliferação celular. A estimulação mecânica aplicada gerou uma resposta positiva das células, através da produção de elementos da matriz extracelular da cartilagem.

Palavras-chave: engenharia de tecidos da cartilagem, *scaffolds* eletrofiados, anisotropia, PCL, gelatina, biocompatibilidade

TÓPICO

2) a.: Tecnologias para a Qualidade de Vida – Tecnologias Multi-escala e Dispositivos para a Medicina, Ambiente & Energia

AGRADECIMENTOS

Este trabalho foi financiado pelo Programa COMPETE-FEDER, Programa Operacional Competitividade e Internacionalização através do projeto POCI-01-0145-FEDER-016574 e pela Fundação para a Ciência e Tecnologia (FCT) pelo projeto PTDC/EMS-TEC/3263/2014.

REFERÊNCIAS

- [1] Johnstone B, Alini M, Cucchiari M, Dodge GR, Eglin D, Guilak F, Madry H, Mata A, Mauck RL, Semino CE, Stoddart MJ. Tissue engineering for articular cartilage repair – the state of the art. *European Cells and Materials* (2013) 25: 248-267.
- [2] Meng Q, An S, Damion, RA, Jin Z, Wilcox R, Fisher J, Jones A. The effect of collagen fibril orientation on the biphasic mechanics of articular cartilage. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials* (2017) 65: 439-453.
- [3] McLeod MA, Wilusz RE, Guilak F. Depth-dependent anisotropy of the micromechanical properties of the extracellular and pericellular matrices of articular cartilage evaluated via atomic force microscopy. *Journal of Biomechanics* (2013) 46(3): 586-592.
- [4] Armiento AR, Stoddart MJ, Alini M, Eglin D. Biomaterials for articular cartilage tissue engineering: Learning from biology. *Acta Biomaterialia* (2018) 65: 1-20.
- [5] Khoshgoftar M, van Donkelaar CC, Ito K. Mechanical stimulation to stimulate formation of a physiological collagen architecture in tissue engineered cartilage: a numerical study. *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering* (2011) 14(2): 135-144.
- [6] Zheng R, Duan H, Xue J, Liu Y, Zhao S, Zhu Y, Liu Y, He A, Zhang W, Liu W, Cao Y, Zhou G. The influence of Gelatin/PCL ratio and 3-D construct shape of electrospun membranes on cartilage regeneration. *Biomaterials* (2014) 35(1):152-164.
- [7] Completo A, Mendes A. Bioreactor de estímulo para caracterização biomecânica de engenharia de tecidos (2013) PATENTE DE INVENÇÃO NACIONAL Nº 106827.